

平成 21 年度 ワーキンググループ報告

担当理事 油野 民雄
千田 道雄

日本核医学会では、会員から提案された課題を行うワーキンググループに研究費を助成し、核医学の普及、活性化、啓蒙活動を行ってきました。本号では、平成 21 年度に行われた以下の 3 課題について研究成果の報告を掲載します。

課題：慢性肺血栓塞栓症診断における肺血流 SPECT と胸部 CTA の対比検討
多施設共同研究

代表：小須田 茂(防衛医科大学校)

課題：Gamut of FDG-PET の作成

代表：御前 隆(天理よろづ相談所病院)

課題： α 線を用いたがんの最小侵襲治療法のあり方について

代表：井上登美夫(横浜市立大学)

平成 8 年度にはじまったワーキンググループ研究は、その時々に必要な性の高いテーマが会員から提案され、グループ構成員の共同研究結果が最終報告として本誌に掲載されてきました。今後も会員の皆様から、必要な性の高い研究テーマをご提案いただき、活発な活動が行われることを期待しています。

慢性肺血栓塞栓症診断における肺血流 SPECT と 胸部 CTA の対比検討 多施設共同研究

代表：小須田 茂(防衛医科大学校)

メンバー：井上 敦夫(大阪大学)	内山 眞幸(慈恵医大)
大野 良治(神戸大学)	川本 雅美(ゆうあいクリニック)
小森 剛(北摂総合病院)	菅 一能(セントヒル病院)
富永 滋(順天堂大学浦安病院)	富山 憲幸(大阪大学)
内藤 博昭(国立循環器病センター)	中澤 哲郎(国立循環器病センター)
畑澤 順(大阪大学)	福本 光孝(田辺病院)
堀川 歩(横浜南共済病院)	本田 憲業(埼玉医大総合医療センター)

はじめに

慢性肺血栓塞栓症は慢性血栓塞栓性肺高血圧症に進展する可能性がある。慢性血栓塞栓性肺高血圧症は右心カテーテル検査にて肺動脈楔入圧が正常で、かつ肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上であると定義され、5 年生存率は 30% と予後不良である。CT 肺動脈造影は急性肺血栓塞栓症診断の第一選択の検査となっているが、慢性肺血栓塞栓症の診断精度は必ずしも高くない。肺血栓塞栓症患者に対し、肺血流 SPECT と MDCT による CT 肺動脈造影を比較研究した報告はない。

^{99m}Tc -MAA 肺血流 SPECT と MDCT による CT 肺動脈造影を同時期に施行した急性あるいは慢性肺血栓塞栓症患者の所見を後ろ向きに研究し、障害区域数を算出して SPECT と CT 肺動脈造影の精度を比較すること、繰り返し肺血流 SPECT 施行例から急性肺血栓塞栓の血栓溶解療法・抗凝固療法後の改善率を評価すること、急性肺血栓塞栓症治療後の慢性肺血栓塞栓症発生率を調査すること、および SPECT と CT 肺動脈造影読影における読影者間の診断一致性を評価することを目的とした。

対象および方法

9 施設において 1996 年から 2009 年の間に施行された肺血栓塞栓症患者の換気/血流シンチグラフィ (SPECT) と CT 肺動脈造影を後ろ向きに調査し、86 例(男性 37 例, 女性 49 例, 年齢分布: 32~79 歳, 平均 60.5 歳)を対象とした。10 年以上の経験豊富な 3 人の核医学専門医, 2 人の放射線診断専門医が読影を担当した。

肺血流 SPECT および CT 肺動脈造影の読影パフォーマンス比較試験を行い, 5 人の核医学専門医, 2 人の放射線診断専門医が読影に参加した。SPECT の対象は慢性肺血栓塞栓症患者 8 症例(男性 5 例, 女性 3 例, 年齢分布: 41~67 歳)で, 19 検査の読影を行った。CT 肺動脈造影の対象は慢性肺血栓塞栓症患者 20 症例(男性 6 例, 女性 14 例, 年齢分布: 38~74 歳)で, 25 検査の読影を行った。

使用された放射性医薬品と投与量は, 肺血流 SPECT ^{99m}Tc -MAA 100~120 MBq, 肺換気シンチグラフィでは ^{99m}Tc -Technegas 25~30 MBq, ^{133}Xe ガス 370 MBq, ^{81m}Kr ガス 0.5 l/m flow rate であった。

CT 肺動脈造影読影における肺血栓塞栓症診断基準は以下の所見を用いた。すなわち, 4 列以上

の MDCT を使用していること、血栓塞栓の描出、肺動脈内欠損像、肺動脈の急な狭窄、肺動脈閉塞、肺動脈壁の不整、肺動脈狭窄後の拡張、webs and bands 所見、繰り返し検査で再開通所見、石灰化血栓塞栓。慢性肺血栓塞栓症の診断基準は以下のようにした。すなわち、6 か月以上にわたり肺換気/血流ミスマッチ所見が不変、または CT 肺動脈造影で肺動脈内欠損像、肺動脈の急な狭窄、肺動脈閉塞、肺動脈内膜の不整、webs and bands 所見のうちの一つ以上、および右心カテーテル検査にて肺動脈楔入圧が正常で、かつ肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上。肺血流 SPECT の区域欠損数を加算し、欠損スコアとして半定量化した。区域の血流低下、亜区域欠損は 0.5 とした。全肺欠損では 17 点となる。CT 肺動脈造影では再開通所見を除く上記 8 項目が存在する障害肺動脈数を加算した。所見の有する肺動脈の支配領域を考慮した。すなわち、右肺上葉支口の血栓存在は 3 点とした。

結 果

繰り返し検査しえた急性肺血栓塞栓症患者は 65 例であった。肺血流 SPECT による初回の欠損スコアは 6.35、治療後の 2 回目検査のそれは 3.52 であった。初回検査と再検査の間隔は 1 週から 2 年で、平均 5.45 か月であった。治療後の再検査で血流欠損完全消失（完全寛解）したのは 12.3% (8/65 例) であった。1996 年から 2009 年まで 13 年間の観察で、急性肺血栓塞栓症患者のうち、慢性血栓塞栓性肺高血圧症へ移行したのは 4 例、3.3% (4/121) であった。

急性肺血栓塞栓症患者における CT 肺動脈造影 (CT スライス厚：0.5 ~ 10.0 mm) と SPECT の欠損スコアはそれぞれ 9.81, 7.15 (n = 31) であった。CT スライス厚 0.5 ~ 3.0 mm では欠損スコアはそれぞれ 11.3, 7.20 (n = 22) であった。

慢性肺血栓塞栓症患者における CT 肺動脈造影 (CT スライス厚：1.0 ~ 10.0 mm) と SPECT の欠損スコアはそれぞれ 3.09, 6.00 (n = 22) であった。CT スライス厚 1.0 ~ 5.0 mm では欠損スコア

はそれぞれ 3.82, 6.41 (n = 17) であった。CT 肺動脈造影で正常所見例は CT スライス厚：1.0 ~ 10.0 mm で 50% (11/22), CT スライス厚 1.0 ~ 5.0 mm で 41% (7/17) であった。

SPECT 読影パフォーマンスでは欠損スコア 95 ~ 156.5, CT 肺動脈造影の読影パフォーマンスでは欠損スコア 175 ~ 192 で、かなりのバラツキがみられた。読影者間の不一致は左肺に多く、区域別では舌区、下葉に多くみられた。

考 察

急性肺血栓塞栓症の自然経過については未だよくわかっていない。治療後の再検査で完全寛解したのはわずか 12.3% (8/65 例) であった。急性肺血栓塞栓症患者のうち約 90% が血栓溶解療法後においても血栓塞栓を依然として有していることになる。遊離した深部静脈塞栓物自体がすでに陳旧化していれば、血栓溶解療法に抵抗性であると考えられる。反復、潜伏型、いわゆる “acute on chronic” では新鮮血栓塞栓と陳旧血栓塞栓が混在しており、血栓溶解療法、抗凝固療法では完全寛解は困難と推測される。13 年間の観察で、急性肺血栓塞栓症患者のうち、慢性血栓塞栓性肺高血圧症へ移行したのはわずか 4 例、3.3% (4/121) であったのは、治療後の欠損スコアが約 1/2 (6.35 ~ 3.52) に低下、改善しており、重症例が少なかったためと考えられる。重症例は突然死の可能性が高く、比較的軽症例のみが経過観察されていると推測される。ただし、急性肺血栓塞栓症患者全例の長期追跡調査がされてはいない。今後の追跡調査でその頻度は高値になる可能性がある。

SPECT と CT 肺動脈造影の比較研究では、急性肺血栓塞栓症では CT 肺動脈造影が (9.81 vs. 7.15)、慢性肺血栓塞栓症では SPECT がより優れた結果を示した (3.09 vs. 6.00)。CT スライス厚を小さくすると CT 肺動脈造影の結果は向上したが、傾向は変わらなかった。

慢性肺血栓塞栓症では SPECT がより優れた結果を示した理由は、急性肺血栓塞栓の病巣が血管

中央部に位置するのに対し、慢性肺血栓塞栓のそれは偏在性傾向であること、慢性肺血栓塞栓症では血管閉塞よりも狭窄が多いこと、部分的再開通領域では集積低下所見として捉えられたこと、中枢側よりも区域末梢部での狭窄・閉塞が多いこと、などが挙げられる。上記の事項は SPECT 読影および CT 肺動脈造影読影で不一致が多かった理由としても成立すると思われる。慢性肺血栓塞栓症患者では、血流再分布現象がみられ、この現象も読影に影響していると思われる。

SPECT の空間分解能が低く、解剖学的位置関係の把握が困難であり、不一致率改善には

SPECT/CT 装置の導入が必要と思われる。左肺では心臓による圧排、下葉では呼吸運動による SPECT 像のボケも大きく、呼吸同期、息止め撮影などの工夫が必要と思われた。

結 論

肺血栓塞栓症の診断において、肺血流 SPECT と CT 肺動脈造影は相補的役割をはたす。急性肺血栓塞栓症患者の経過観察には CT 肺動脈造影よりも肺血流 SPECT の方が優れている。急性肺血栓塞栓症患者の最初の診断 baseline 検査として肺血流 SPECT を行うべきである。

Gamut of FDG-PET の作成

代表：御前 隆(天理よろづ相談所病院)

メンバー：石津 浩一(京都大学)

石守 崇好(倉敷中央病院)

工藤 崇(長崎大学)

中本 裕士(京都大学)

東 達也(滋賀県立成人病センター)

細野 眞(近畿大学)

背景と目的：FDG-PET は近年、がんの画像診断法として急速に普及しつつある。しかし悪性腫瘍に対する疾患特異性はなく、良性疾患にも時に強い集積が見られる。さらに、病変と紛らわしい生理的集積やアーチファクトも全身のいろいろな部位に起こりうる。得られた画像の中に見えている高集積に病的な意味があるのかないのか、診断の際に迷うことも少なくない。異常集積を示しやすい疾患や病態を部位別・臓器別に列挙したリスト(gamut)が欲しいところだが、他のモダリティに対しては種々出版されているのに FDG-PET に関するものはまだ世に存在していない。それなら自分たちで作ってみよう、というのがこの企画の出発点である。なお、FDG-PET には悪性腫瘍のほか、脳や心筋の機能画像としての役割もあるが、時間と労力の制約から初版ではこれら二臓器に関しては全身 FDG-PET 検査でも遭遇する可能性のある、代表的疾患について記載するに留まった。

ウェブ公開まで：作業工程の手始めとして、教科書や症例報告集を参考に、項目数 300 余りの叩き台を作った。これに各メンバーが項目の追加や用語の訂正などを加え、また体裁に関してもワーキンググループの会合でいろいろな意見を取り入れて、いわゆる β 版といえる段階に達した。使用者からのフィードバックをもとに常時進化することを目指し、2009 年 10 月から 2010 年 7 月まで、核医学会のウェブサイトのサブページとし

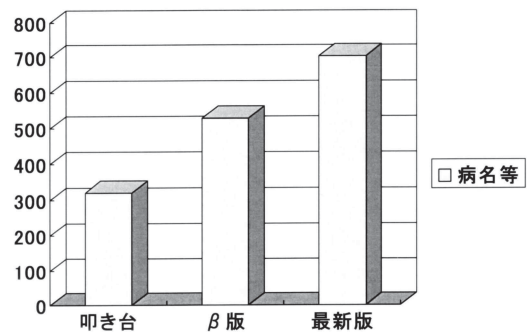


図 1 Gamut of FDG-PET の作成過程における収載項目数(病名のほか、生理的集積やアーチファクトも含む)の増加。図中の最新版とは、記念品 CD-ROM に掲載された時点という意味である。

て上記の β 版をインターネット環境に公開した。図 1 に、収載項目数が経時的に増えていく過程を示した。

編集方針：Gamut 本文は第 1 章で生理的集積部位について記したあと、第 2 章以降は体の部位と臓器により章分けし、さらに出現頻度により細分類して表形式で病名ないし病態を列記した。表 1 は体裁見本として、後述の CD-ROM 版の時点における、第 3 章胸部のうち食道の部分抜粋したものである。臓器によっては偽陰性になりやすいがんについての項目を設けた。病名は日本語を基本とし、細分類内で 50 音順に並べ、英語の病名は末尾に置いた。多臓器を侵す疾患名は重複を厭わず複数の箇所に記載した。すべての見出し語に

表 1 Gamut of FDG-PET, 胸部食道部分の抜粋見本．CD-ROM 版時点の内容である．

第 3 章胸部	
IV. 胸部食道	
頻度が高い	癌 ^{1,2} 逆流性食道炎
時々ある	内視鏡擦過による壁集積 放射性食道炎 ³
まれ	カンジダ感染症 黒色腫 平滑筋肉腫 GIST (gastrointestinal stromal tumor, 消化管間質腫瘍) ⁴
陰性になりやすい癌	表在性食道癌

文献

1. 鳥居顕二, 河邊譲治, 川村悦史, 他. FDG-PET にて偶然発見された...
2. Mamede M, El Fakhri G, Abreu-e-Lima P, et al. Pre-operative estimation...
3. Bhargava P, Reich P, Alavi A, et al. Radiation-induced esophagitis on FDG...
4. Kaneta T, Takahashi S, Fukuda H, et al. Clinical significance of...

文献をつける無理はせず, 経験的に集積が明らかな疾患については, 裏づけとなる論文が探せなかったものもリストに収載している.

ウェブ公開後: 当初の計画では, インターネット上の仮想百科事典ウィキペディアをモデルとして, 電子掲示板に寄せられた学会員からの反響をもとに改訂を繰り返す予定であった. しかし残念ながらワーキンググループのメンバー以外からの書き込みは皆無であったために断念し, グループ内で病名や文献の追加などの改訂作業を続けることにした. 見出し語数が約 700 まで拡充された段階で, 幸いにも 2010 年 11 月に大宮で開かれた第 50 回日本核医学会学術総会の記念品 CD-ROM 内に html 文書の形で配布していただく機会が与えられ, 一応の区切りとなった. また, 学会ウェブサイトにも, この html 文書をもとにした原稿で掲載を再開していただいている. この CD 版 / ウェブ版をお試し下さった方々からの意見を参考に, 将来は印刷物の形で第二版を出せば幸いと考えている.

α線を用いたがんの最小侵襲治療法のあり方について

代表：井上登美夫(横浜市立大学)

メンバー：渡邊 直行(群馬県立県民健康科学大学) 絹谷 清剛(金沢大学)
 細野 眞(近畿大学) 油野 民雄(旭川医科大学)
 並木 宣雄(日本メジフィジックス) 藤村 洋子(日本メジフィジックス)
 梅田 泉(国立がん研究センター東病院) 荒野 泰(千葉大学)

わが国の高齢化に伴いがん治療の重要性は益々高まっている。様々な治療法が研究開発されてきているが未だ根治に向けた取り組みが必要な状況である。核医学の領域でも Sr-89 の骨転移疼痛緩和製剤や Y-90 標識抗 CD20 抗体の悪性リンパ腫治療薬の保険適用によってがん診療医の間で RI 内用療法が注目を集めつつある。がん治療における α線利用の可能性は、古くから認識され数十年にもわたり研究がなされてきた。放射性核種の標的組織への輸送を司る担体や標識化学の進歩と臨床応用に適した α線放出核種の供給が容易になりつつあることにより、α線放出核種で標識した放射性医薬品の臨床試験が国際的に行われるようになった。しかしながら、わが国では高い関心が払われているという状況ではなく、その臨床的有用性や実現可能性の検討が十分にはなされていなかった。このような背景から、本ワーキンググループでは、わが国での α線放出核種を用いた分子標的治療の臨床応用の円滑化を目指し、そのあり方を示すための文献考察、現状分析、課題整理を行った。

1. α線の臨床利用における意義を想定する基本的性質

α線はその近傍照射により個々の腫瘍細胞を完全に死滅させることができるほどの効力を持つ。腫瘍が転移して腫瘍細胞が全身に播種されると、既存のがん治療の方法は無効となることが少なく

ない。有効な腫瘍根絶のためにはすべての腫瘍細胞が標的として必要なわけではなく、少数の腫瘍幹細胞亜集団の死滅が治療の有効性に結びつくことが現在知られつつある。これらの播種性腫瘍細胞または腫瘍幹細胞を根絶するには、化学療法抵抗性や放射線療法抵抗性になり難く、個々の腫瘍細胞や顕微鏡的腫瘍細胞塊を低線量であってもまた低酸素分圧であっても必要にして十分に死滅させる効力がある全身にわたる分子標的治療が欠かせない。従来の RI 内用療法は β線が用いられ、臨床使用の面では α線の利用は積極的には行われていなかった。しかしながら、がん治療への臨床応用という観点から、β線と比較した場合、α線は高い線エネルギー付与を有する物理的特性が挙げられている。また飛程がきわめて短いという特性は、特異的にがん細胞に取り込まれれば、周辺の正常細胞への損傷が少なくすむという利点につながる可能性がある。このような物理的特性は、ブラッグピーク特性を有し高 LET 治療として位置づけられる重粒子線治療に類似した生物学的治療効果が理論上期待できることになる。

現在がん治療に適した α線放出核種として Ac-225, Bi-212, Bi-213, Ra-223, At-211 などが考えられている(表 1)。このうち Ac-225 は放射壊変する過程で放射平衡が存在するため、投与された体内でこの現象が生じることで、インビボジェネレータと呼称される状況が起こる。この放射化学的特性は 1 回の投与で、αなだれと呼ばれる繰り

表 1 治療に適した α 線放出核種

核種	線種	物理的半減期	α 線エネルギー
Ac-225	4 α , 2 β	10.0 日	5.8 MeV 6.4 MeV 7.1 MeV 5.9 MeV, 8.4 MeV
Bi-212	1 α , 1 β	60.5 分	6.0 MeV, 8.8 MeV
Bi-213	1 α , 2 β	45.6 分	5.9 MeV, 8.4 MeV
Ra-223	4 α , 2 β	11.4 日	5.7 MeV 6.8 MeV 7.4 MeV 6.3 MeV, 6.6 MeV
At-211	1 α	7.2 時間	5.9 MeV 7.5 MeV

返し生じる α 線放出によりがん細胞の細胞周期の放射線感受性の差異を克服し、1 回少量投与での治療効果が期待できる。

2. 臨床応用の現状

α 線放出核種のヒトへの応用の報告として、以下のようなものがある。

Bi-213 を標識した抗白血病抗体 HuM195 を用いた白血病に対する分子標的治療の臨床試験が報告された。 α 線放出核種の担体である Ra-223 を用いた乳がんや前立腺がんの転移性骨腫瘍に対する臨床試験が 2005 年に報告され、前立腺がんの early phase の結果として良好な疼痛緩和効果の確認とともに PSA 再発までの期間延長、生存期間の延長などのがん自体に対する治療効果が示されており、現在第 III 相臨床試験がすすめられている⁽¹⁾。また、At-211 で標識した抗テネイシン抗体 81C6 を用いた再発性神経膠腫の治療に係る臨床試験は 2008 年に報告されている。欧米ではこのような α 線放出核種の臨床応用が今後さらに広がっていくことが予想される。

3. 臨床応用にあたっての課題

わが国における α 線放出核種の臨床使用にあたり関連する法令として、従来の放射性核種と同様に医療法、薬事法、いわゆる放射線障害防止法が

想定される。 α 線に関して放射線障害防止法と医療法では、核種ごとに使用する数量、濃度が規定されているが、特に α 線に特化したものは、表面密度限度としての記載がある。一方、薬事法では上記 2 法令とは異なり、現在使用されている（使用されていた、使用される可能性のある）核種のみが掲載されており、当然ながら現状では Bi-213, Ra-223, Ac-225, At-211 といった現在研究段階の α 線放出核種は記載されていない。将来、製造過程などでウラン・トリウムといった核原料物質・核燃料物質であるウラン・トリウム系物質などが関係してくる場合は、原子炉等規制法が関連してくる恐れがあり、臨床応用へは慎重な調整が必要となると思われる。

病院内で α 線放出核種を取り扱うにあたり、外部被ばく、内部被ばく、排気・排水の管理が医療法に基づき適正に行われなければならないが、 α 線放出核種についてはどの医療機関も経験がなく、医療従事者の無用な不安を回避する意味でも取扱いに関するガイドラインを作成することが望まれる。また、RI 治療病床がきわめて少ないわが国の現状や外来化学療法が重視されるがん治療の現状から、医療法適用で患者が退出できる基準作成も α 線放出核種利用を現実の治療として促進する意味で重要な課題である。廃棄物処理の観点からは、放射線障害防止法、医療法、薬事法が関連するが、現在、 α 線放出核種の廃棄物は RI 協会で引き取りができないという課題がある。このため、 α 線放出核種に係る廃棄物は医療施設内に保管・管理することとなる。安全を確認した上で、クリアランス制度の確立が望まれる。このため、医療安全上、放射線管理上の適正な取扱いが各施設での責任でなされる体制づくりが重要である。

4. まとめ

α 線放出核種は有効な治療成績が得られる可能性があることが臨床的根拠（クリニカルエビデンス）として確認され、わが国でも今後積極的に臨床利用に向けて取り組むべきである。しかしなが

ら， α 線放出核種の実際の使用にあたっては，安全な利用のために，適正使用に関わるガイドライン作成など臨床利用に関わる管理を含めた諸状況を整備しなければならない。

参考文献

- (1) Liepe K. Alpharadin, a ^{223}Ra -based alpha-particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009 Dec; 10 (12): 1346–1358.